

Juha Lievonen ja Maija Tarkkanen

Waldenströmin tauti

Waldenströmin tauti on hidaskulkuinen, indolentti B-soluinen lymfooma. Luuytimen pahanlaatuiset tautisolut voivat aiheuttaa anemiaa. Yleisin hoitoon johtava oire on väsymys. Veressä IgM-tyypin paraproteiini voi vähäisenäkin aiheuttaa immunologisia ilmentymiä. Toisaalta hyvin suuri IgM-pitoisuus voi aiheuttaa hyperviskositeettia. *MYD88*-geenin mutaatio havaitaan yli 90 %:lla potilaista, ja sen tutkimisesta on tullut tärkeä osa diagnostiikkaa. Waldenströmin tautiin on tarjolla monia tehokkaita hoitoja, ja useimmat potilaat elävät tautinsa kanssa vuosia tai vuosikymmeniä.

Waldenströmin tauti on B-solulymfooma, joka koostuu pienien B-lymfosyyttien lisäksi plasmasytoideista lymfosyyteistä ja plasmasoluista. Luuytimen tai imusolmukkeen kudoksenäytteestä saatava histopatologinen diagnoosi on lymfoplasmasyyttinen lymfooma (LPL). Suurimmalla osalla potilaista todetaan lisäksi veressä IgM-tyypin paraproteiinia, jolloin tautia kutsutaan Waldenströmin makroglobulinemiaksi (WM) tai Waldenströmin taudiksi.

Waldenströmin tautia edeltää esivaihe, IgM-MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance). *MYD88*-mutaatiot ovat varhaisia tautiprosessin alullepanijoita, jotka johtavat LPL-tyyppisen IgM-MGUS-taudin syntyyn. Mutatoituneiden solujen määrä lisääntyy ajan myötä, ja ensin kehittyä oireeton sekä lopulta oireinen Waldenströmin tauti. Toisaalta jo hyvin pienimassaisen, MGUS-vaiheen taudin yhteydessä IgM-paraproteiini voi aiheuttaa immunologisia sairaustiloja, kuten kylmäagglutiiniinitaudin tai polyneuropatian.

Epidemiologia

Waldenströmin tauti on harvinainen, eikä sen ilmaantuvuudesta Suomessa ole tietoa. Sen vuosittainen ikävakioidu ilmaantuvuus on Ruotsissa 11,5 tapausta miljoonaa henkilöä kohti. Ruotsin ilmaantuvuus on kolminkertai-

nen Yhdysvaltoihin ja yli kymmenkertainen Japaniin verrattuna. Osittain Ruotsin ilmaantuvuus selittyy sillä, että suurimmalla osalla potilaista tauti on todettu oireettomassa vaiheessa (1–3).

Tauti on eurooppalaisessa väestössä yleisempi kuin aasialaisilla tai afrikkalaisilla. Potilaiden mediaani-ikä diagnoosivaiheessa on 70–75 vuotta, ja tauti on harvinainen alle 50-vuotiailla.

Oireet ja löydökset

Waldenströmin taudista johtuvat oireet voidaan jakaa tautisolujen lisääntymisestä aiheutuviin, IgM-paraproteiinista johtuviin, muihin oireisiin sekä neurologisiin oireisiin. Tautisolujen lisääntymisestä johtuvia oireita ovat anemian aiheuttamat oireet, yleisoireet (kuumeilu, laihtuminen, yöhikoilu) ja imusolmukkeiden, maksan tai pernan kasvusta aiheutuvat oireet. Anemia on hoidon aloittamisen yleisin syy. Muut sytopeniat ovat harvinaisempia.

Paraproteiinista johtuvia oireita ovat hyperviskositeetti suuren IgM-paraproteiinimäärän vuoksi sekä immunologiset ilmiöt. Jo vähäisenkin IgM-paraproteiinimäärään voi liittyä immunologisia ilmiöitä, kuten polyneuropatiaa, kylmäagglutiiniinitautia ja siihen liittyvää immunohefolyttistä anemiaa (kylmä-AIHA), immuunitrombosytopeniaa (ITP) sekä oireista kryoglobulinemiaa.

Ydinasiat

- ▶ Waldenströmin tauti on harvinainen, hitaasti etenevä B-solulymfooma.
- ▶ Valtaosalla potilaista on veressään IgM-paraproteiinia.
- ▶ Vaihteleva oirekirjo käsittää muun muassa yleisoireita sekä hyperviskositeetin aiheuttamia ja immunologisista ilmiöistä aiheutuvia oireita.
- ▶ Ennuste on yleensä vuosien ja jopa vuosikymmenien mittainen.

Muita hoitoa vaativia taudin ilmentymiä ovat Waldenströmin tautiin liittyvä systeeminen kevyetketju (amyloid light chain, AL)-amyloidoosi, Waldenströmin tautiin liittyvä munuaissairaus (nefropatia), sekä Bing–Neelin oireyhtymä (BNS).

Munuaisvaurion mekanismin selvittäminen edellyttää usein munuaisbiopsiaa. Paraproteiinit voivat vaurioittaa munuaista lukuisilla mekanismeilla, ja lisäksi lymfoomasolut itsessään voivat infiltroida munuaista. Kryoglobulinemian aiheuttama glomerulonefriitti on hyvä pitää mielessä, sillä sen jäljille voidaan päästä seerumin kryoglobuliinien määrittämisellä.

Neurologiset ilmentymät voidaan jakaa kolmeen tyyppiin. Ensinnäkin IgM-paraproteiini voi aiheuttaa immunologisen ääreishermovaurion, perifeerisen polyneuropatian. Toiseksi pahanlaatuiset solut voivat levitä keskushermostoon ja aiheuttaa BNS:n. Kolmanneksi suuri IgM-paraproteiinipitoisuus voi aiheuttaa hyperviskositeettioireyhtymän.

IgM-paraproteiiniin liittyvät polyneuropatiat ovat ENMG-tutkimuksessa demyelinoivia neuropatioita. Kliinisesti IgM-paraproteiiniin liittyvä neuropatia on hidaskulkuinen, symmetrinen ja kivuton, sensorisvoittoinen neuropatia. Tunnetuin muoto on MAG-vasta-aineiden (myeliiniin assosioituva glykoproteiini) aiheuttama neuropatia.

BNS:llä tarkoitetaan keskushermostoon levinnyttä lymfoplasmasyyttistä lymfoomaa. Oireet kehittyvät yleensä hitaasti kuukausien tai vuosien kuluessa. Niitä voivat olla parestesiat,

päänsärky, tasapainohäiriöt, muistihäiriö, kuulohäiriö tai kouristukset. Tautisolujen määrä aivo-selkäydinnesteessä on vähäinen, eikä pelkkä aivo-selkäydinnesteen sytologian tutkiminen paljasta tautia, vaan tarvitaan tarkempia tutkimuksia (virtaussytometria, MYD88-mutaatio-tutkimus).

Plasman normaali viskositeetti on 1,4–1,9-kertainen veden viskositeettiin verrattuna. IgM-paraproteiinin lisääntyessä veren viskositeetti lisääntyy, ja kun se suurenee yli nelinkertaiseksi, syntyy hyperviskositeettioireyhtymän riski. Tärkein oire ovat näkökenttäpuutokset, usein yhdistyneinä päänsärkyyn. Näkökenttäpuutosten taustalla ovat silmänpohjatutkimuksessa havaittavat hyperviskositeetille tyypilliset löydökset: verkkokalvon paksut makkaramaiset laskimot ja verenvuodot. Muita neurologisia oireita, kuten sekavuutta ja parestesioita, sekä limakalvovuotoja esiintyy vaihtelevasti. Oireiden ilmaantuessa plasman IgM-pitoisuus on yleensä yli 40 g/l, useimmiten yli 60 g/l. Oireinen hyperviskositeetti on aina hätätilanne. Potilas tulee ohjata kiireellisesti silmälääkärille ja hoidon aloitusarvioon hematologille. Plasmafereesillä poistetaan verestä ylimääräistä IgM-immunoglobuliinia, kunnes samanaikaisesti aloitettava lääkehoito alkaa tehot.

Kylmäagglutiniinitaudin oirekuva on yleensä hidaskulkuinen. Pakkasessa kehon ääreisosat (huulet, nenä, poskipäät, sormet, varpaat) sinertävät ja ovat kivuliaat. Taustalla on punasolujen kokkaroituminen (agglutinaatio) kylmässä ääreisverenkierrossa. Tämä oire voikin häiritä potilasta enemmän kuin usein samanaikaisesti ilmenevä kylmä-AIHA. Oireet voivat olla petollisen samankaltaisia Raynaud'n oireyhtymän kanssa. Diagnoosi perustuu hemolyysin osoitukseen ja kylmä-AIHA:lle tyypilliseen Coombsin kokeen löydökseen (IgG-määritys negatiivinen, C3d-määritys positiivinen). Diagnoosi edellyttää lisäksi suurta kylmähemagglutiniinititeriä.

Diagnostiikka

Usein epäily Waldenströmin taudista syntyy, kun anemian selvittelyissä todetaan IgM-para-

proteiinia. Diagnostiset tutkimukset esitetään **TAULUKOSSA 1**. Niiden laajuus riippuu siitä, kuinka todennäköisesti IgM-paraproteiiniin liittyvä tila vaatii hoitoa. Waldenströmin taudin diagnoosi edellyttää LPL:n biopsiavahvistusta (yleensä luuydinbiopsiasta).

Yli 90 %:lla potilaista todetaan MYD88-geenin aktivoiva pistemutaatio (L265P) (4). Noin 30–40 %:lta potilaista löytyy lisäksi kemokiinireseptorin CXCR4-mutaatioita, joita esiintyy vain yhdessä MYD88-mutaation kanssa (5).

Moninaiset hoitovaihtoehdot

Waldenströmin taudin hoidon tavoite on elinajan pidentäminen ja oireiden vähentäminen. Ei tiedetä, pitäisikö tavoitella mahdollisimman vähäistä tautimäärää vai riittääkö pelkkä oireettomuus. Pitkään hoito aloitettiin vain, kun tauti oli oireinen (**TAULUKKO 2**).

Tuoreimmassa vuoden 2018 ESMO:n (European Society for Medical Oncology) suosituksessa hoidon aiheisiin lisättiin myös oireettomien potilaiden osalta IgM-pitoisuus yli 60 g/l, koska se ennusti yhdessä aineistossa oireista hyperviskositeettia lähikuukausina (6,7). Toisessa aineistossa vastaavaa hyperviskositeettiriskiä ei havaittu (8). Muut hoitosuosittukset aiheesta ovat osin ristiriitaisia. Oireettoman potilaan suurentunut IgM-pitoisuus ei liene ehdoton hoidon aloittamisen aihe, mutta se edellyttää tarkkaa hyperviskositeetin arviota ja silmänpohjien seuranta.

Harvinaisen taudin hoidoista on rajallinen määrä vertailevaa tutkimustietoa. Hoitosuosittukset perustuvat monesti yksihaaraisiin tutkimuksiin tai yhden keskuksen kokemuksiin. Kun taudin ilmenemismuodot toisaalta ovat moninaisia, ei ehkä olisi mielekästäkään etsiä samaa hoitoa kaikkiin tilanteisiin. Hoitovalinnoissa huomioidaan potilaan ikä ja terveydentila sekä taudin kliiniset ilmentymät (sytopeniat, ekstramedullaarinen tautikuorma, immunologiset ilmentymät, hyperviskositeetti).

Waldenströmin tauti kärsi harvinaisuutensa vuoksi pitkään ”pikkuveljen” asemasta suhteessa yleisempiin sukulaistauteihinsa. Aina 2010-luvulle saakka Waldenströmin taudin hoidot kehittyivät pitkälti sen mukaan, miten

TAULUKKO 1. Diagnostiset selvitykset.

Verikokeet
Täydellinen verenkuva
Yleisverikokeet: kreatiniini-, ALAT-, AFOS- ja CRP-pitoisuudet
IgA-, IgG- ja IgM-määrytykset
Seerumin proteiinifraktiointi ja immunofiksaatio
Luuydinaspiraatti ja -biopsia
Immunohistokemia (diagnoosi edellyttää)
MYD88(L265P)-mutaation tutkiminen
Harkiten: virtausytometria
Kuvantaminen
Vatsan kaikukuvaus, keuhkokuva (tai harkiten: vartalon TT)
Lisätutkimukset kliinisen tilanteen mukaan
Verikokeet
Kryoglobuliinit
Hemolyytikokeet (LD-, bilirubiini- ja haptoglobiinipitoisuudet, retikulosyyttimäärä, Coombsin koe)
Kylmähemagglutiniini
Plasman viskositeetti
Seerumin kevytketjut
Ennen hoidon aloitusta: virusserologia (HBV-, HCV- ja HIV-määrytykset), seerumin beeta ₂ -mikroglobuliinipitoisuus
Virtsakoe
Vuorokausivirtsan proteiinifraktiointi
Muut
Neuropatian selvittelyt (ENMG-, anti-MAG- ja anti-GM1-määrytykset)

anti-MAG = myeliiniin assosioituvan glykoproteiinin vasta-aineet, anti-GM1 = GM1-gangliosidivasta-aineet, ENMG = hermo-lihassähkötutkimus

TAULUKKO 2. Hoidon aloituksen aiheet.

Kliiniset aiheet
B-oireet (toistuva kuume, yöhikoilu, laihtuminen), väsymys
Hyperviskositeetti
Lymfadenopatia, joka on joko oireinen tai laaja (bulk, ≥ 5 cm:n enimmäisläpimitta)
Oireinen hepatomegalia, splenomegalia tai molemmat
Muiden elinten oireinen kudosisfiltraatio
Waldenströmin taudista johtuva perifeerinen neuropatia
Aiheet, kun laboratoriotutkimukset huomioidaan
Oireinen kryoglobulinemia
Oireinen kylmäagglutinaatioanemia
Autoimmuuni hemolyyttinen anemia, trombositopenia tai molemmat
Waldenströmin tautiin liittyvä nefropatia
Waldenströmin tautiin liittyvä amyloidoosi
Hemoglobiinipitoisuus ≤ 100 g/l
Trombosyyttimäärä $< 100 \times 10^9/l$

yleisempien tautien hyväksi koettuja hoitoja testattiin siihen.

Alkyloivat solunsalpaajahoidot (klorambuusi, syklofosfamidi) olivat hoidon perusta aina vuosituhannen vaihteeseen saakka, jolloin hoitoon yhdistettiin CD20-vasta-aine rituksimabi. Pääasialliset ensilinjan hoitovaihtoehdot ovat rituksimabi yhdistettynä syklofosfamidiin, kun potilaan kasvainmassa on pienempi, tai bendamustiniin, kun kasvainmassa on suuri. Rituksimabin ja bortetsoimibin yhdistelmäkin on joskus vaihtoehto.

Yksilääkehoitoa rituksimabilla suositetaan, jos hoidon aiheena on immunologinen ilmentymä, kuten neuropatia tai kylmäagglutiniinitauti. Rituksimabi voi suurentaa IgM-paraproteiinin määrää ohimenevästi. Kun IgM-pitoisuus on suuri (> 40 g/l), rituksimabi liitetään hoitoon vasta IgM-pitoisuuden pienentyttyä, jotta välttyttäisiin hyperviskositeetilta.

Brutonin tyrosiinkinaasin (BTK) estäjä ibrutinibi on osoittautunut tehokkaaksi Waldenströmin taudin hoidossa (9,10). Ibrutinibia tulee käyttää jatkuvasti niin kauan kuin se tehoaa, sillä lyhyetkin hoitotaumat saattavat johtaa IgM-pitoisuuden suurenemiseen ja hemoglobiinipitoisuuden pienenemiseen. Jatkuva lääkehoito eroaa tavanomaisesta kestoltaan rajallisesta immunokemoterapiasta. Uusi BTK:n estäjä tsnubrutinibi on osoittautunut teholtaan ibrutinibin veroiseksi lyhyessä seuranta-ajassa, mutta se ei ole vielä kliinisessä käytössä (11).

Kun potilaat elävät tautinsa kanssa vuosia, on pitkäaikaishaittoihin kiinnitetty yhä enemmän huomiota. Esimerkiksi puriinianalogien

(fludarabiini, kladriabiini) käytöstä ensilinjan hoidossa on luovuttu suurentuneen sekundaarisyyöpäriskin takia (12,13). Myös bendamustini näyttäisi lisäävän sekundaarisyyöpien riskiä (14). Proteasomin estäjä bortetsoimibin merkittävin pitkäaikaishaitta on polyneuropatia.

Ennuste

Waldenströmin tauti on yleensä parantumaton, mutta sen ennuste on hyvä. Useimmat potilaat elävät tautinsa kanssa vuosia tai jopa vuosikymmeniä. Tarjolla on monia tehokkaita hoitoja myös uusiutuneeseen tautiin. Iäkkäiden potilaiden elinajan ennusteeseen vaikuttavat muut kilpailevat kuolinsyyt. Yli 75-vuotiaana sairastuneista noin 40 % kuolee muusta syystä kuin Waldenströmin taudin takia (15).

Lopuksi

Nykyaikaisten genetiikan menetelmien läpimurto 2010-luvulla on avannut uuden ymmärryksen taudin patogeneesiin. Tämän tietämyksen innoittamana kehitteillä on monia erityisesti Waldenströmin tautiin kohdennettavia lääkkeitä. Käynnissä on kliinisiä tutkimuksia uusista BTK:n, CXCR4:n, BCL2:n ja proteasomin estäjistä.

Waldenströmin taudin harvinaiset ilmentymät voivat tuottaa lääkärille päänvaivaa, mutta oppineissa käsissä diagnosointi on suoraviivaista. Ilmeistä on, että kohdennetut hoidot muuttavat taudin hoitoa merkittävästi. ■

JUHA LIEVONEN, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus, hematologian linja

MAIJA TARKKANEN, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, LT, dosentti, ylilääkäri
Fimea

VASTUUTOIMITTAJA
Annikka Kallioikoski

SIDONNAISUUDET

Juha Lievonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Janssen, Takeda)

Maija Tarkkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Gastroenterologiyhdistys, Novartis, Bayer, Etelä-Suomen Syöpäyhdistys), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis), luottamustoimet (Kelan sosiaalilääketieteellisen neuvottelukunnan lääkejaoston jäsen, PALKOn lääkejaoston jäsen, Liikenne- ja potilasvahinkolautakunnan asiantuntija, EMA Scientific Advisory Group in Oncology kutsuttu asiantuntija, EMA Committee for Advanced Therapies varajäsen), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Tale Verum Oy, Oriola, Revenio)

KIRJALLISUUTTA

1. Wang H, Chen Y, Li F, ym. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 2012;118:3793–800.
2. Brandefors L, Melin B, Lindh J, ym. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia – a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol* 2018;183:564–77.
3. Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, ym. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. *Int J Cancer* 2014;134:174–80.
4. Treon SP, Xu L, Yang G, ym. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826–33.
5. Hunter ZR, Xu L, Yang G, ym. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 2014;123:1637–46.
6. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, ym. ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv41–iv50.
7. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, ym. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2017;177:717–25.
8. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, ym. Predictors of symptomatic hyperviscosity in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2018;93:1384–93.
9. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, ym. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430–40.
10. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, ym. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399–2410.
11. Tam CS, Opat S, D'Sa S, ym. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136:2038–50.
12. Leblond V, Johnson S, Chevret S, ym. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:301–7.
13. Auer RL, Owen RG, D'Sa, ym. R2W: subcutaneous bortezomib, cyclophosphamide and rituximab (BCR) versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenström's macroglobulinemia: a randomised phase II study. *Blood* 2016;128:618.
14. Martin P, Chen Z, Cheson BD, ym. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017;178:250–6.
15. Kastritis E, Kyrtsolis MC, Morel P, ym. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015;100:e446–9.